

11202
201-71



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.S.T.E.

"EXPERIENCIA CLINICA CON
EL USO DE ISOFLUORANO".

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A:

DRA. OLIVIA SANTOYO AGUILAR

ASESOR DE TESIS:

DR. MIGUEL ANGEL ALCALA VALDERRAMA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

FALTA DE ORIGEN
TESIS CON

1986-1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	PAGS.
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO HISTORICO	4
III. HALOGENADOS	8
1. Metoxifluorano	8
a) Características físico-químicas	8
b) Biotransformación.	8
2. Halotano	9
a) Propiedades físico - químicas	9
b) Biotransformación	9
c) Ventajas y usos	10
d) Desventajas y limitaciones	10
3. ENFLUORANO	10
a) Características físico - químicas	10
b) Biotransformación	11
c) Ventajas y usos	11
d) Desventajas	12
IV. ISOFLUORANO	15
A. FARMACOCINETICA	15
1. Características físico-químicas	15
2. Biotransformación	15
3. Captación y eliminación	16
B. FARMACODINAMIA.	17
1. Sistema Nervioso Central	17
2. Sistema Músculo Esquelético	18

	PAGS.
3. Sistema Cardiovascular	18
4. Sistema Respiratorio	21
5. Función Hepática	22
6. Función Renal	23
V. OTROS MEDICAMENTOS DE APOYO	24
A. ATRACURIUM	24
B. OXIDO NITROSO	25
1. Propiedades físico-químicas	25
2. Biotransformación	26
3. Ventajas	26
4. Desventajas	26
5. Contraindicaciones	27
6. Interacción del óxido nitroso con isofluorano.	27
C. ETOMIDATO	27
VI. DISEÑO EXPERIMENTAL	30
VII. RESULTADOS	32
VIII. CONCLUSIONES.	44
IX. RESUMEN	46
X. BIBLIOGRAFIA	48

GENERALIDADES:

I. INTRODUCCION.

La Anestesia General Inhalatoria, ha sido ampliamente aceptada desde su inicio y continúa vigente en la actualidad, por todas las ventajas que ofrece en relación a las diversas técnicas que existen, en especial, en los procedimientos de larga duración, en que se requiere una buena relajación muscular, que las condiciones sean lo más cómodo posible para el paciente y el equipo quirúrgico, y sobre todo el margen de seguridad que ello ofrece cuando se realiza una buena elección de la técnica anestésica.

En este trabajo se efectúa una revisión somera en la historia de la Anestesia General Inhalatoria, para la que se ha utilizado una variedad de fármacos a través del tiempo hasta nuestros días. Primeramente se uso el éter dietílico, el óxido nitroso, Fluoroxeno, Metoxifluorano, Halopropano y los últimos que se han mantenido en el mercado son: Halotano, Enflurano e Isoflurano. Los dos primeros poseen propiedades en común muy semejantes por lo que han sido bien aceptados en el área quirúrgico-anestésica. El tercero, es un fármaco de nueva introducción en el campo de la anestesia, con buena aceptación en los Estados Unidos, más no así en nuestro país, puesto que apenas se están llevando a cabo trabajos en algunos hospitales: Centro Médico Nacional "La Raza" del I.M.S.S. y el presente trabajo realizado en el Hospital-

Regional "Ignacio Zaragoza" del ISSSTE., consistente en un grupo de pacientes de ambos sexos, con edades fluctuantes entre 20 a 50 años, con ASA I, ASA II, sin ninguna terapéutica agregada, quienes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos, bajo Anestesia General Inhalatoria, observando el comportamiento a través de los signos vitales y el electrocardiograma, para poder así, establecer los parámetros del empleo del Isoflurano.

OBJETIVOS:

1. Conocer las propiedades clínicas del Isoflurano.
2. Adquirir experiencia en el manejo del paciente sometido a procedimientos quirúrgicos bajo Anestesia General Inhalatoria con este fármaco.
3. Establecer los parámetros de elección para el empleo del medicamento.
4. En base a la experiencia con halotano y enflurano, poder realizar una buena comparación entre el grupo de halogenados y observar cuál proporciona una mayor estabilidad cardiovascular y menores efectos colaterales.
5. Valorar la utilidad en cirugía, teniendo en cuenta las ventajas y desventajas que este producto ofrece.

JUSTIFICACION:

En virtud que este medicamento es de nueva introducción en el Area de la Anestesia, y de acuerdo a los trabajos realizados en los Estados Unidos con buenos resultados, se deci

dió realizar este estudio, para adquirir experiencia en el manejo del paciente sometidos a procedimientos quirúrgicos - bajo anestesia general con el fármaco; para poder evaluar - las ventajas y desventajas que éste ofrece en relación a los agentes halogenados ya existentes: Halotano y Enflurano.

II. MARCO HISTORICO.

Desde los albores de la historia de la humanidad, el hombre ha buscado los medios para vencer el dolor físico y por ende, las consecuencias de miseria, desesperación y terror asociadas. Ha sido quizá, el esfuerzo mayor en la lucha por sobrevivir. Así, tenemos que en la antigüedad los Griegos ya utilizaban las insuflaciones a base de hierbas. Derivados del suno de la Amapola, de la Mandragora, y varios productos de fermentación que contenían alcohol, tratando de eliminar o disminuir el dolor. En contraste, los Asirios usaron métodos más salvajes, consistentes en estrangulación parcial en los niños sometidos a pequeña cirugía, principalmente "Circuncisiones". Los romanos ya poseían una visión más científica, tomando en cuenta la anatomía y la fisiología para tales fines, aplicaban frío y compresión de las raíces nerviosas, observando la disminución del dolor. En la Edad Medieval se hacía ingesta de bebidas alcohólicas hasta provocar estupor y posteriormente el acto quirúrgico. (1 y 2)

Los Incas usaban una variedad de hongos, cactus y algunas otras hierbas para aliviar el dolor y producir sueño. En Mescamérica: (Los aztecas) usaban alguna variedad de hongos alucinógenos; para producir sueño y sedación; la intoxicación alcohólica.

En 1540 Valerius Cordis describe las características del éter dietílico.

En 1841 Crawford Long, en Georgia, utilizó el éter dietílico y en 1842 realizó tres intervenciones quirúrgicas, las cuales no se publicaron hasta después de 1846.

En 1844, Horace Wells realizó en Harvard una demostración con Oxido Nitroso, en la cual quedó como charlatán, pero esto sirvió para fundar las bases de la Anestesia General Inhalatoria, misma que continúa vigente en nuestros días.

En 1846, Williams Morton, en el Massachussets General Hospital, basándose en los trabajos de Horace Wells, efectuó una demostración pública con éter en la cual salió victorioso.

En 1847, el Dr. John Porter, en la Cd. de Veracruz, realizó la primera Anestesia General Inhalatoria (Durante el conflicto de la Guerra México-Americana) con éter sulfurico).

En 1853, John Snow, en Inglaterra, administró cloroformo a la Reina Victoria, para el parto del Príncipe Leopoldo.

En 1847, James Simpson en Edinburgo introdujo el éter en la Obstetricia.

En 1882, Freund preparó el Ciclopropano y en 1930 Henderson, R.M. Waters y Rovenstein, hicieron las primeras observaciones clínicas.

En 1914, Dennis E. Jackson, propuso y demostró la absorción del CO₂ por la cal sodada y en 1923, Ralph M. Waters lo aplicó a la anestesia con el sistema t-and-fro y poste

riormente con el circuito cerrado.

En 1886 Moissan, aisló el fluor, elemento que desempeña un importante papel en la aparición de los anestésicos halogenados, obtenidos al realizar reacciones de fluorinación entre hidrocarburos y los halógenos.

En 1940 a 1950 B.H. Robins llevó a cabo los primeros trabajos de fluorinación.

En 1953, Krantz en Baltimore y Sadove, en Chicago trabajaron con el Fluoroxeno y simultáneamente en Inglaterra, Raventos lo hizo con Halotano (1,2 y 3).

En 1957 fue sintetizado el Halotano y sacado al mercado en 1960, con buena aceptación hasta en momento.

En 1963 Krantz estudió el compuesto 347 llamado Enflurano (Etrhane). Salió al mercado en 1972 en los Estados Unidos y en 1978 en Inglaterra.

En 1975 el Dr. Ross Terell y col., sintetizaron el compuesto 469 denominado Isoflurano, en los Estados Unidos, mientras buscaban un anestésico que superara a todos los halogenados existentes en esta época.

En 1975 se pensó sacar el fármaco al mercado, pero si simultáneo a esto, Cohert et al llevaron a cabo una serie de estudios en donde estipularon que el medicamento causaba una elevada incidencia de neoplasias hepáticas en los ratones -

anestesiados repetidamente con Isoflorano, por lo cual es - hasta 1979 en que sale al mercado después de investigaciones minuciosas sobre los estudios de Cobert y col., mismas que - demostraron que los ratones en estudio habían sido contamina dos por befenilios polibromados al sere alimentados y éstos - son causantes de las neoplasias hepáticas, por ser potentes - mutágenos y teratógenos. Una vez concluido ésto la FAD aprobó el fármaco y a partir de 1981 es un agente anestésico con gran demanda en los Estados Unidos (3). En nuestro país no contamos con amplia experiencia, puesto que ha sido usado en algunos centros hospitalarios. En el "Centro Médico Nacional La Raza" del Instituto del Seguro Social, por el Dr. Pérez - Tamayo y en el Hospital Regional "Ignacio Zaragoza" del -- ISSSTE., donde se realizó el presente trabajo.

III. HALOGENADOS.

A. CONSIDERACIONES GENERALES:

1) METOXIFLUORANO: Es el más potente de los agentes inhalatorios. Debido a su baja presión de vapor a temperatura ambiente, la concentración inspirada máxima que puede obtenerse es de 3%. Por su gran solubilidad en caucho - hasta 30% de la droga administrada puede ser absorbida - por los componentes de un circuito anestésico reduciendo así la concentración disponible.

La inducción es lenta requiere de 20 a 30 min. e incluye a menudo una etapa de excitación, por lo cual se recomienda el uso previo de un inductor de acción rápida.

a) Características Físico Químicas: Es un líquido claro incoloro, de olor frutal dulce, estable en presencia de cal sodada, no inflamable ni explosivo en presencia de aire u oxígeno, en concentraciones anestésicas. Posee una fórmula: 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilmetil-éter. El MAC es de 0.16; presión de vapor a 20 °C. 22.5 mmHg; Coeficiente de partición Aceite/Gas a 37°C. 970.

b) Biotransformación: Es metabolizado hasta un 50 a 70% de las dosis absorbidas son metabolizadas en hígado dando dos tipos de metabolitos. Los Intermedios. - Acido Difluorometoxiacético y Acido Dicloroacético.

Metabolitis Finales: Acido Oxálico y Fluoruro libre, estos en especial el segundo son los causantes del daño renal. Tiene gran afinidad por el tejido adiposo, almacenándose en éste y liberándose lentamente durante varios días por lo cual es biotransformado por más tiempo que el resto de Halogenados.

2) **HALOTANO:** Es el primero de la serie de drogas anestésicas de uso común en la actualidad y es el patrón con el cual se comparan otras. Es potente anestésico cuyas propiedades permiten una pérdida de la conciencia suave y rápida hasta la abolición de los estímulos dolorosos.

a) **Propiedades Fisico Químicas:** Es un líquido claro, incoloro con olor a manzana, no inflamable ni explosivo; su coeficiente de partición sangre/gas: 2.3 a 37°C; Coeficiente de partición Aceite/Gas: 224 a 37°C; MAC: 0.75; Presión de vapor a 20°C: 243 mmHg. Su fórmula es: 2-bromo-2 cloro-1,1,1,-trifluoretano.

b) **Biotransformación:** Aproximadamente de un 60 a 80% del anestésico se exhala a través de la espiración sin cambios durante las primeras 24 horas, y cantidades menores siguen exhalando durante días hasta semanas.

Sólo un 15 % sufre biotransformación en hígado, la Oxidada de función mixta o citocromo P-450 y su sistema en el retículo endoplásmico del hepatocito es responsable de esto.

Los metabolitos son: El Fuor y principalmente Acido-trifluor-acético (Sakai y Takaori, 1978).

c) **Ventajas y Usos:** Poseo una potencia moderadamente elevada y coeficiente de partición sangre/gas relativamente bajo, la inducción y recuperación de la anestesia no son prolongadas, no irritante para la laringe, no es inflamable, es compatible con la cal sódica.

Se utiliza para toda la gama de procedimientos quirúrgicos, desde hace 25 años, tiene vaporizador especial para su aplicación.

d) **Desventajas y limitaciones:** Que no se logra una anulación completa de los reflejos viscerales, y relajación muscular y a veces es necesario el uso de analgesicos asociados para obtener una buena anestesia. Se contraindica en arritmias y en cirugías con aplicación de catecolaminas (Infiltración).

3) **ENFLUORANO:** Es muy semejante a halotano, su tiempo de inducción es alrededor de 10 minutos, por ello se requiere de un inductor de acción corta. La anestesia se mantiene con MAC variable entre 1.5 a 3 %. Hay leve siglorrea y estimulación traqueobronquiales, que son anuladas con antimuscarinicos. Existe depresión de la ventilación, miosis.

a) **Características Físico Químicas:** Es un líquido claro, incoloro, no inflamable, de olor suave y dulce, muy-

estable químicamente. No corroe al aluminio, cobre, estaño, bronce ni hierro. Es soluble en caucho (lo que puede retardar la inducción y recuperación anestésica) igual que halotano. MAC: 1.68; Presión de vapor: 175 a 20°C. Coeficiente de partición sangre/gas: 1.9 a 37°C; coeficiente de partición Aceite/Gas 98 a 37°C.

Posee una fórmula: 2-cloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil-éter.

- b) Biotransformación: Aproximadamente un 80% del enflurano se recupera a través de la espiración sin cambios. El 2 a 5% se metaboliza en hígado, debido a la presencia de cloro y flúor, a la ausencia de bromo y la incorporación de una unión éter en la molécula aumentan la estabilidad. La biotransformación aumenta si existe inducción enzimática.

Los Metabolitos son: El Acido Difluorometoxidifluoroacético y el ión Fluoruro. Este último es nefrotóxico en nefropatías de fondo ya existentes previas a la cirugía.

- c) Ventajas y usos: Permite ajustes rápidos y suaves, en la profundidad de la anestesia con pocos cambios del pulso y frecuencia respiratoria, aunque puede haber arritmias, calosfríos, náuseas y vómitos postoperatorios, menores que con halotano.

Se usa en una gran variedad de procedimientos anestésicos.

d) Desventajas: Contraindicado en Epilepsia, nefropata-
y arritmias.

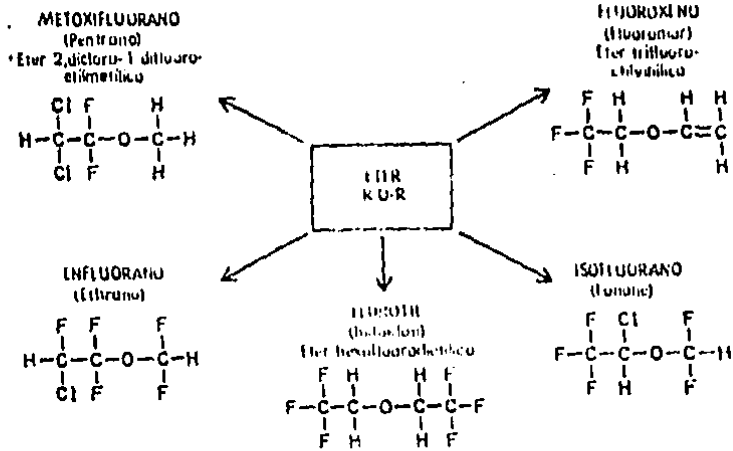
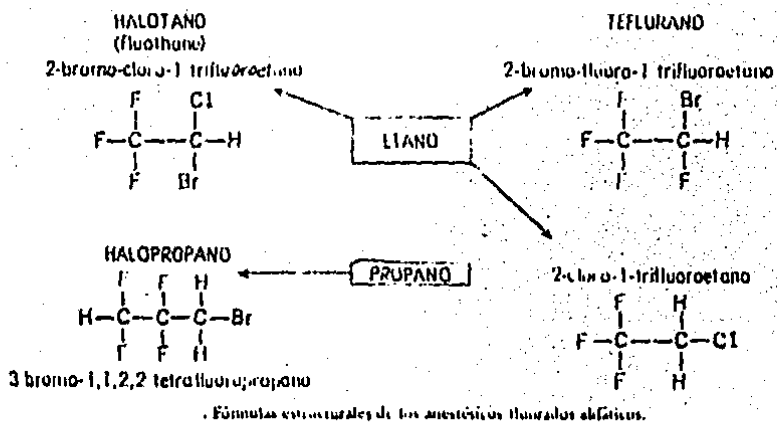
CAM EN PACIENTES DE EDAD MEDIA		
Anestésico	CAM en 100% Oxígeno	CAM en 70% Oxido Nitroso
Enflurano	1.68	0.57
Isoflurano	1.15	0.50
Halotano	0.74	0.29
Metoxiflurano	0.16	0.07

COEFICIENTES DE PARTICION A 37°C			
	Isoflurano	Enflurano	Halotano
Sangre/gas	1.4	1.9	2.3
Cerebro/gas	3.6	2.6	4.1
Grasa/gas	94.5	105.0	185.0
Hígado/gas	3.5	3.8	7.2
Músculo/gas	5.6	3.0	6.0
Aceite/gas	90.8	98.5	224.0
Agua/gas	0.6	0.8	0.7
Caucho/gas (23°C)	62.0	74.0	120.0

PROPIEDADES DE LOS ANESTESICOS POR INHALACION

Anestésico	CAM° (%)	presión de vapor (mm. Hg a 20°C)	concentración máxima de vapor (1 a 20° C)	coeficiente de particion de particion sangre/gas (a 37°C)	coeficiente de particion aceite/gas (a 37°C)
Metoxiflurano	0.16	22.5	3	12	970
Halotano	0.74	243	32	2.3	224
Enflurano	1.68	175	23	1.9	98
Isoflurano	1.15	250	33	1.4	99
Oxido nitroso	105.	Gas		0.47	1.1

ANESTÉSICO HIDROCARBUROS FLUORADOS



IV. ISOFLUORANO.

A. - FARMACOCINETICA.

1. - CARACTERISTICAS FISICO QUIMICAS:

Es un líquido claro, incoloro, no explosivo ni inflamable, MAC: 1.15; coeficiente de partición Sangre/Gas: - 1.43; coeficiente de partición Aceite/Gas: 99; Presión de Vapor: 250 mmHg a 20°C; no requiere de preservativos su presión de vapor es una tercera parte superior a la del enflurano y casi igual a la de halotano; es estable en la luz solar y la luz ultravioleta; no es corrosivo como el halotano. Su fórmula: Cloro-1-Trifluoroetil 2,2,2-Difluorometil-Eter. (4)

2. - BIOTRANSFORMACION:

Sólo el 0.2% del isofluorano que ingresa al organismo es biotransformado por el hígado, esto representa más o menos 1% del Halotano y el 10% del Enflurano. Los metabolitos generados a través de la biodegradación son: - El Acido Trifluoroacético; Acido Trifluoroacetaldehído, - Acido Trifluoroetanol y Fluoruro, de los cuales no se ha demostrado que causen mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad. (6, 12 y 13), porque no alcanza con concentraciones importantes capaces de producir daño celular, lo que explica la ausencia de los fenómenos mencionados anteriormente. (3,4,5 y 14)

3.- CAPTACION:

La captación del fármaco se modifica por diversos factores: La hipotermia, ingesta aguda de alcohol, barbitúricos, narcóticos, benzodiacepinas, alfa metil dopa, resprina y óxido nitroso, todos disminuyen la captación y la aumentan. La hipertermia, ingesta crónica de alcohol inducción enzimática y todo medicamento que cause liberación de catecolaminas: Efedrina, anfetaminas, etc.

El 95% del isofluorano captado se recupera sin cambios a través del gas exhalado. La excreción urinaria de fluoruros postoperatorios, hacen pensar que menos del 0.2% se biotransforma. (6).

La baja solubilidad del isofluorano permite la inducción rápida con concentraciones asociadas a oxígeno a 2 y 3%, éstas disminuyen en presencia de óxido nitroso hasta 1.2 a 2%. El tiempo de inducción es variable, fluctuando entre 4 a 8 min. El mantenimiento de la anestesia es a concentraciones variables, entre 1 y 2.5% asociado con el óxido nitroso al 50% e inclusive al 60%. Durante la anestesia se presenta descenso leve de la presión arterial (7). Este anestésico por si solo presenta una cierta relajación muscular importante para algunos tipos de cirugía y en algunas ocasiones se requiere el uso de relajantes musculares, mismos que se potencializan con isoflorano. (18).

Se dice que este fármaco se comporta casi igual que los gases ideales, con características de vaporización predecibles (6).

Debido a que la presión de vapor a 20°C del halotano e isofluorano es de: 243 y 250 respectivamente, por lo que se puede utilizar con cierto margen de seguridad el vaporizador diseñado para el halotano en el uso del isofluorano (8), aunque no se recomienda, en base a la presión de vapor, que aunque es semejante difiere, además al usar este vaporizador se puede alterar la calibración y por ende, su funcionamiento (8).

Otra observación sería, que siempre existe el peligro de la administración de un agente en lugar del otro, y en caso de ser substituido uno por el otro, debe dejarse pasar mínimo de 20 a 30 minutos para que se elimine cualquier residuo existente y así evitar la mezcla de ambos.

B.- FARMACODINAMIA.

1.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

El Isofluorano causa cambios progresivos en el trazo Electroencefalográfico, que también son producto de otros Anestésicos Halogenados Inhalatorios. Aumenta el Flujo Sanguíneo Cerebral, pero disminuye el metabolismo cerebral. La circulación cerebral continúa respondiendo a la hiperventilación (Anhídrido Carbónico). La Presión (intracránea) aumenta como consecuencia de la vasodilata

ción cerebral, pero esto es controlado con hiperventilación (3 y 5). Esto parece ser la diferencia con enflurano, ya que éste desencadena crisis epiléptiformes en pacientes susceptibles a diferencia de Isoflurano que ofrece margen de seguridad al respecto.

Por las características antes mencionadas, es el agente de elección para los procedimientos de cirugía craneohipertensivos, bajo anestesia general. (15, 16, 19, 21, - 24).

2.- SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO:

Reduce la respuesta a la estimulación nerviosa sostenida y potencia los efectos de los Agentes Bloqueadores Neuromusculares, tanto a los despolarizantes como a los no despolarizantes o competitivos. La actividad Mioreosolutiva, es debida a la acción sobre el sistema nervioso central y sobre la placa neuromuscular, actuando a nivel de la membrana Postsináptica. También causa relajación del músculo liso. (17)

3.- SISTEMA CARDIOVASCULAR:

La Presión Sanguínea Arterial Sistémica disminuye progresivamente a medida que se profundiza la anestesia, manteniéndose el Volumen Minuto Cardíaco, a diferencia de Enflurano y Halotano.

La Hipotensión se debe a la disminución de la resistencia vascular, se presenta vasodilatación a nivel de piel

y muscular. Mientras la resistencia se reduce, se mantiene el Gasto Cardíaco y el Flujo Sanguíneo Regional de los órganos vitales.

Existe depresión del miocardio a concentración de 2% o mayores. Se piensa que se debe a una disminución en la actividad de las proteínas contractiles del calcio a nivel del retículo sarcoplásmico, lo que se puede presentar por inhibición de la recapturación del calcio por el retículo sarcoplásmico. La depresión del miocardio por isoflurano es menor, in vitro, que la ocasionada por halotano y enflurano. Sin embargo, estos efectos de la recapturación del calcio pueden depender de la concentración del ATP. Esta inhibición puede deberse a las concentraciones elevadas del Isoflurano.

La frecuencia cardíaca se mantiene ligeramente elevada o normal, mientras la presión arterial disminuye levemente. Se ha visto que mientras se reduce la resistencia vascular sistémica, manteniendo el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional de los órganos vitales. A medida que se profundiza cae levemente el gasto cardíaco, los órganos reciben un gasto cardíaco en mayor porcentaje a diferencia de la anestesia con halotano y enflurano (10), (9). La disminución dosis dependiente de la Presión Arterial observada con este fármaco se piensa es debido a:

A la disminución del tono y la contractilidad del músculo

lo liso, relacionado con un aumento del AMPc.

A la depresión dosis dependiente del sistema nervioso autónomo, con depresión mayor del sistema vagal. Disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular a nivel de la actividad simpática (10). A la acción beta-adrenérgica sobre el lecho vascular periférico.

Existe tendencia al aumento de la frecuencia cardiaca, por la mayor disminución de la resistencia vascular sistémica que reduce la postcarga del ventrículo, manteniendo en consecuencia mejor el volumen sitólico. En un estudio multicéntrico de 6000 pacientes cuyas edades fluctuaban entre 21 y 80 años, se encontró que la frecuencia cardiaca permaneció notablemente estable durante la anestesia con isofluorano, la mayor variación de la frecuencia cardiaca se presentó entre los 21-30 años diferencia que disminuyó progresivamente con la edad (7 y 10).

Alteraciones del ritmo: Se evaluaron a los agentes anestésicos halogenados (Halotano, enflurano e isofluorano) in vitro, se encontró que lentifican la despolarización de la fase 4 del nodo SA en forma dosis dependiente. Este efecto se antagonizó por la adición de calcio y se aumentó con el verapamil, la depresión de verapamil se observó in vivo también. (en perros). Esta depresión parece deberse también al aumento de la respuesta de los barorreceptores frente a la disminución de la

presión sanguínea por debajo de la basal en reposo, lo que puede explicar la frecuencia cardíaca elevada.

En un estudio multicéntrico se observó arritmias preoperatorias en 2.9% de los pacientes. La incidencia aumentó al 3.6% durante la inducción con Isoflurano y hasta 3.9% durante el mantenimiento. (11)

Previo a la operación presentaron arritmias ventriculares el 1.9% de los sujetos. La incidencia aumentó 2.5% durante la inducción y el 2.3% durante el mantenimiento. Los pacientes con disrritmias ventriculares representaron 35% y el 33% de los casos de arritmias ventriculares durante la inducción y mantenimiento respectivamente con isofluorano. Sólo el 2.2% de las arritmias ventriculares observadas durante la anestesia, no habían existido antes de la operación. (3,7, y 28)

4.- SISTEMA RESPIRATORIO:

El isofluorano causa depresión respiratoria dependiente de la dosis, al igual que con otros agentes anestésicos inhalatorios. No se afectan en forma significativa la presión arterial pulmonar, la presión de enclavamiento-capilar pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. No se conoce bien el efecto del fármaco sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Pero parece no existir variación significativa con otros halogenados. En estudios reportados se encontró que la capacidad funcional-

residual disminuyó durante la anestesia con isofluorano a 1 MAC en comparación con los valores basales de vigilia, normalizándose a 2 MAC, esta concentración se observó que mejora ligeramente los efectos sobre la distensibilidad y la Capacidad Residual Funcional. (20 y 26)

Se realizó un estudio, en el cual se trató a pacientes con Status asmaticus refractario, a quienes se mantuvieron en ventilador, con medicamentos de base: Adrenalina, aminofilina, hidrocortisona y bromuro de pancuronio. Se les administró Isofluorano, viendose una broncorelajación importante a los 15 minutos. La gasometría arterial mostró: PH: 7.39, con PCO₂; 37.9 mmHg, se continuó el anestésico por 1 hora, extubándose a las 4 horas posteriores. (25 y 27)

5.- FUNCION HEPATICA:

Se han realizado evaluaciones en animales de experimentación y en el hombre, tratando de averiguar si existe daño hepático posterior a la administración de Anestesia General Inhalatoria con Isofluorano, y hasta el momento no se han encontrado evidencias de tal fenómeno. (29). Esto parece estar en relación con su biotransformación hepática (Muy baja, en comparación a los otros agentes halogenados) lo que no permite una concentración elevada capaz de causar daño celular. (29)

El efecto de isofluorano sobre el flujo sanguíneo hepático se desconoce en el hombre, aunque se ha estudiado en perros pero no está claro su comportamiento.

6.- FUNCION RENAL:

Causa disminución del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, y el flujo urinario, al igual que con halotano y enflurano. No se ha encontrado evidencia de nefrotoxicidad con este medicamento por la formación del ión fluoruro. Esto ofrece un margen de seguridad en los pacientes sometidos a procedimientos anestésico-quirúrgico bajo anestesia general inhalatoria con enfermedad renal de base. Aunque existen diferencias cuantitativas, todos los agentes halogenados producen una disminución transitoria de aproximadamente 40% del flujo plasmático renal y del 20 al 40% de la filtración glomerular, normalizándose en el período postoperatorio.

El aclaramiento de creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, y ácido úrico permanecieron prácticamente invariables durante el post-operatorio.

V. OTROS MEDICAMENTOS DE APOYO.

A.- ATRACURIUM:

Es un Agente Bloqueador Neuromuscular, perteneciente a la familia de los Agentes No Despolarizantes o Competitivos. Se une a los receptores nicotínicos existentes en la placa neuromuscular (En el músculo esquelético) compitiendo con el sitio receptor para la acetil colina. El receptor es una estructura pentamérica bien definida, posee 2 subunidades alfa, 2 beta una delta y una gamma, con un canal iónico concéntrico. Cada subunidad tiene una porción extracelular y otra intracelular en la membrana post-sináptica como los pétalos de un lirio. En cada subunidad hay por lo menos 3 secuencias cortas de aminoácidos hidrófobos que son los dominios que abarcan la membrana. En los dominios que no abarca la membrana está en extracelular o superficie extracelular.

Metabolismo y eliminación: El mecanismo de interacción de la droga es de gran importancia ya que el uso de un relajante depende de ella. El Atracurium se elimina a través de un proceso de eliminación denominado: Hofman, consistente en un procedimiento no enzimático que se lleva a cabo a temperatura corporal normal y Ph fisiológico.

Otro mecanismo se realiza mediante hidrólisis de ésteres que producen metabolitos monocuaternarios:

Atracurium:	Eliminación Hofman:
Hidrólisis ester	Monocrylato Laudanosina
Acido cuaternario	Cuaternario
y Alcohol cuaternario.	

La degradación Hofman: Es una ruptura espontánea dependiente de la temperatura y PH, de los grupos de nitrógeno cuaternario molecular.

El atracurium es muy sensible al pH y a la disminución de la temperatura, prolonga el bloqueo neuromuscular, el PH menor de 7.4 prolonga la vida media (vida media de: - 20 Min).

La dosis para inducción del fármaco es de: 400 a 600 Mcg/Kg. Posee una latencia de: 1.5 a 3 minutos, dependiendo de la dosis. A mayor dosis, menor tiempo de latencia y a la inversa.

Toxicidad: Se manifiesta por apnea, colapso cardiovascular. Se piensa que es debido a la liberación de histamina.

Contraindicaciones: En la miastenia gravis.

B.- OXIDO NITROSO:

1.- PROPIEDADES FISICO QUIMICAS:

Es el monóxido de dinitrógeno (N₂O), es un gas incoloro, inodoro, e insaboro. Es el único gas inorgánico utilizado en la anestesia general inhalatoria. Se expende en -

cilindros de acero como líquido incoloro bajo presión y en equilibrio con su fase gaseosa. Al salir del cilindro parte del líquido vuelve a su estado gaseoso. El calor requerido para su vaporización se obtiene de las paredes del tanque y del aire circulante, por lo cual el tanque se enfría. Es más pesado que el aire, aunque no es inflamable, favorece la combustión tan activamente como el oxígeno cuando está en la concentración indicada en asociación de un anestésico inflamable. Se han presentado explosiones con mezclas de éter óxido nitroso. Es poco soluble en sangre. Su coeficiente de partición sangre/gas es de: 0.47 a 37°C. MAC: 105; Coeficiente de partición - Aceite/Gas): 1.4 a 37°C.

2.- BIOTRANSFORMACION:

Se elimina en forma rápida y predomina como tal en el gas espirado, una pequeña cantidad se elimina a través de la piel.

3.- VENTAJAS:

Es un agente analgésico, no inflamable ni irritante, tiene una rápida iniciación de sus efectos y recuperación. Prácticamente no presenta toxicidad, se emplea como complemento de otros gases anestésicos para disminuir la concentración de éstos.

4.- DESVENTAJAS:

Es un agente débil, sin actividad de relajación muscular

no es capaz de producir una anestesia por si solo.

5.- CONTRAINDICACIONES:

En anemias: Cirugía de cavidades (Oído, Cráneo, etc.,) -
Obstrucción intestinal.

6.- INTERACCION DEL OXIDO NITROSO CON ISOFLUORANO:

La concentración del óxido nitroso más isofluorano, se asocia con aumento de la presión arterial media, el gasto cardiaco, la resistencia vascular sistémica y el trabajo ventricular izquierdo por minuto. Esta mezcla también aumentó el volumen sistólico. Se ha sugerido que el óxido nitroso posee un efecto alfa estimulante central, que podría aumentar la resistencia vascular, la presión arterial, el trabajo ventricular izquierdo por minuto, en cuanto el gasto cardiaco al mismo MAC para Isofluorano/Oxígeno y Oxido nitroso/Isofluorano se mantuvo constante. Y son mayores la presión arterial media, el volumen ventricular izquierdo (Trabajo ventricular), cuando se asocia óxido nitroso - isofluorano.

C.- ETOMIDATO:

Es un hipnótico sedante, cuya fórmula química es:

R-(+)-1-(Feniletil(1H-imidazol-5-Carboxilato. Sólo el isomero dextrógeno es activo. PM: 342.26, polvo cristalino blanco, con PH: 6.65. Posee un solvente que es el Propilen Glicol o el Polietilen-Glicolpero, se ha descontinuado por ser inmunológicamente activo y posible causa

de hemolisis se ha descontinuado.

Se expone en ampulas de 10 ml. con 20 mg (2 mg/ml).

Es un excelente inductor, se usan dosis de 200 - 400 Mgc/Kg.

Causa movimientos de tipo clónico-tónico, esto es probable que se deba a la inhabición de las interneuronas de Renshaw. (por inhibición glicinérgica).

Causa inconciencia en el tiempo de circulación brazo-cerebro. Dosis de 300 a 400 Mgr/Kg necesitan de 10 a 12 ml. de solución y tardan de 5 a 10 seg. en ser inyectadas. La dosis mínima es de 200 Mgr/Kg, y esta es cuatro veces más potente que metohexitona y doce veces más potente que tiopental.

Biotransformación: Se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas: A la albúmina en un 78% y a las globulinas: en un 3%. atraviesa la barrera hematoencefálica y llega al cerebro, abandonándolo rápidamente, por su redistribución en el organismo en especial en el músculo y tejido adiposo.

La fijación a las proteínas plasmáticas se encuentra disminuida en pacientes con cirrosis hepática, lo que aumenta la fracción libre en plasma, al igual que en el enfermo con Insuficiencia Renal Crónica.

Normalmente los niveles plasmáticos disminuyen a los 30-min. posterior a la inyección intravenosa del etomidato, descendiendo lentamente, hasta su eliminación total.

Posee una vida media de 75 minutos.

La concentración sanguínea necesaria para que el paciente permanezca dormido es de 230 Mcg/ml. Para obtener los efectos farmacológicos se necesitan 1.5 Mcg/Gr de tejido cerebral como mínimo.

El etomidato se hidroliza por esterases, tanto en plasma como en el hígado (En plasma la enzima es una Aliesterasa). El metabolito principal es: Acido R-(+)-Alfa-metilbencil-5-imidazol-carboxilico, inactivo farmacológicamente hablando. Además puede haber glucuronidos, que también son inactivos.

El principal mecanismo de biodegradación es la hidrólisis, existe también un proceso de N-Desalquilación Oxidativa que da origen al N-Fenil-Etanol, el cual es oxidado a ácido Mendélico en parte y otra parte se convierte en Estireno.

Se excreta a través de la vía renal en un 75 a 87%; un 3% sin alteración y el 13% restante es eliminado a través de la bilis.

VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Se sometieron a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general inhalatoria a 35 pacientes, en el Hospital Regional "Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, cuyas edades fluctuaban entre 20 a 50 años; con ASA: I y II, tanto electivas como urgencias (83 % y 17% respectivamente), sin ninguna terapéutica agregada, con peso y talla variables y que no necesitaran balancear la anestesia con morfínicos.

Se utilizó para tales fines: Baumanometro, estetoscopio, monitor de electrocardiograma, vaporizador forane, máquina de anestesis, sondas Rush de calibre variable.

A todos los pacientes se les administró su previa medicación anestésica, 30 minutos antes de pasar a la sala del quirófano a base de Diazepam: 100 Mcg/Kg y Atropina: 10 Mcg/Kg. Dentro del quirófano se precedió al monitoreo del paciente con su electrocardiógrafo para observar los cambios que pudieran manifestarse durante la inducción, transoperatorio y emersión del paciente. Además se tomó la Presión Arterial y frecuencia cardiaca basal.

A continuación se procede a la inducción anestésica usando para ello: Atracurium: 500 Mcg/Kg, Etomidato: 300 Mcg/Kg. en seguida se realizó la intubación con la sonda adecuada para cada caso, seguido de la apertura del vaporizador a una concentración del 2 y 2.5%, agregando óxido nitroso al 50% - el (85.8%) y 60% en un 14.2%.

Una vez terminado el procedimiento Anestésito-Quirúrgico se valoró adecuadamente cada paciente para efectuar la extubación y se tomó el tiempo para calificar a cada uno a través del Aldrete a los: 3, 5, 10, 15 y 20 minutos.

VII. RESULTADOS.

Los efectos del Isoflurano sobre la presión arterial sistémica se evaluaron a través de una recopilación de datos, que serán descritos paulatinamente.

El promedio de la Presión Arterial Sistólica y Diastólica, manifestaron variaciones mínimas durante los procedimientos Anestésicos-Quirúrgicos sin importancia estadística significativa, como lo muestran las gráficas correspondientes.- Es decir, se mantuvieron estables a través del procedimiento.

Llama la atención que en ninguno de los pacientes los cambios fueron estadísticamente significativos con respecto al valor previo. Y después de terminada la anestesia, todos alcanzaron su valor control.

La frecuencia cardiaca en promedio está mostrando, que el margen de estabilidad cardiovascular es bueno, ya que las fluctuaciones fueron mínimas.

En ninguno de los casos hubo alteraciones cardiovasculares. Ni durante la inducción, transoperatorio o extubación. Se mantuvieron con un MAC de isoflurano en promedio de 1.8- tomado como Basal o de inicio, fluctuando entre 1.9 de máxima elevación y 1.3 del descenso mayor Todos fueron balanceados con óxido nitroso sin alteraciones de ninguna especie, tanto en los procedimientos electivos como de urgencia.

A la extubación fué valorado cada uno de los apcientes-- observando que el Aldrete a los 3 minutos en promedio fué --

de: 8.2 y a los 5 minutos de 9.2, elevándose gradualmente y a los 20 minutos el 100% de los pacientes alcanzaron calificación de 10.

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS POR ESPECIALIDAD
CON SU NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJES.

TIPO DE CIRUGIA:	NO.DE PACIENTES:	PORCENTAJES:
GINECOLOGICA	12	34.4 %
CIRUGIA GRAL.	20	57.4 %
UROLOGIA	1	2.8 %
CIRUG. MAX. FACIAL.	1	2.8 %
OTORRINOLARINGOLOGIA	1	2.8 %
T O T A L	35	100.0 %

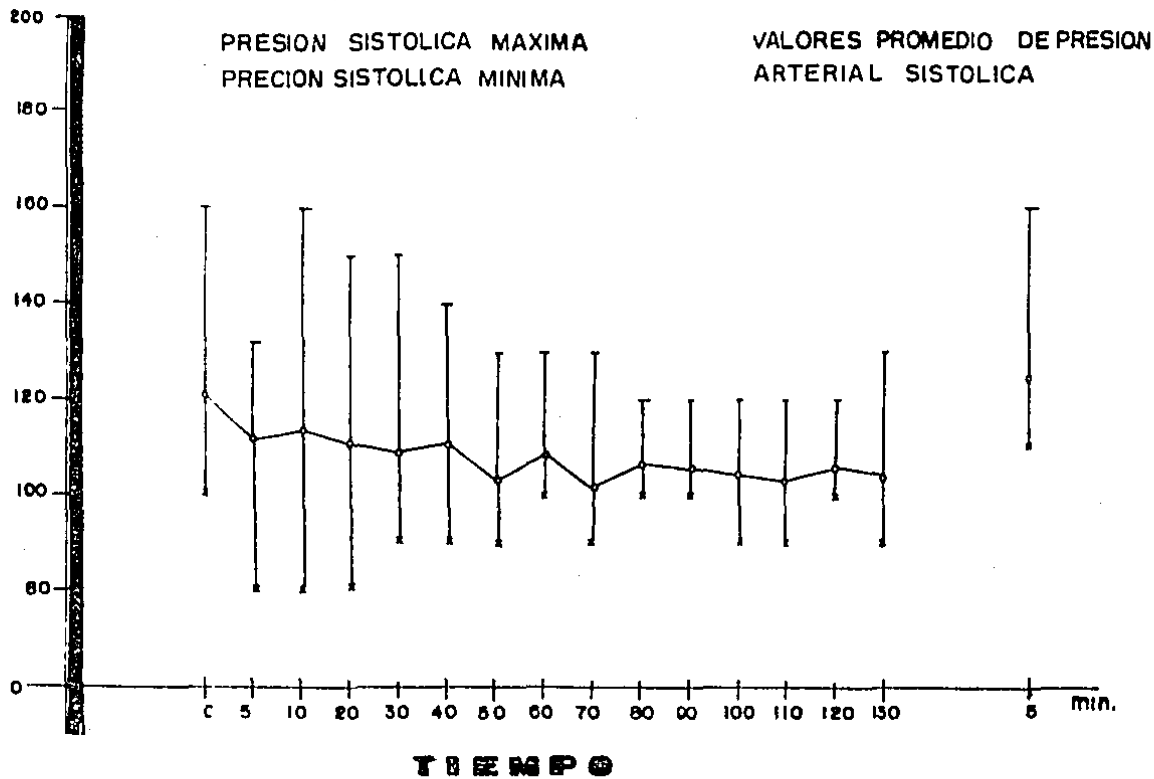
DIAGNOSTICO:	NO. DE CASOS:	PORCENTAJES:
HERNIA INGINALES.	12	37.4 %
S.C.B.	6	17.4 %
APENDICITIS	5	14.4 %
HISTERECTOMIA ABDOMINAL	3	8.7 %
COLECISTECTOMIA	3	8.7 %
FX. MAXILAR INF.	1	2.8 %
FIBROMA DE MAMA.	1	2.8 %
GRANULOMA TESTICULAR.	1	2.8 %
QUISTE DE OVARIO.	2	5.6 %
RINOSEPTUPLASTIA.	1	2.8 %

DIAGNOSTICOS QUIRURGICOS.

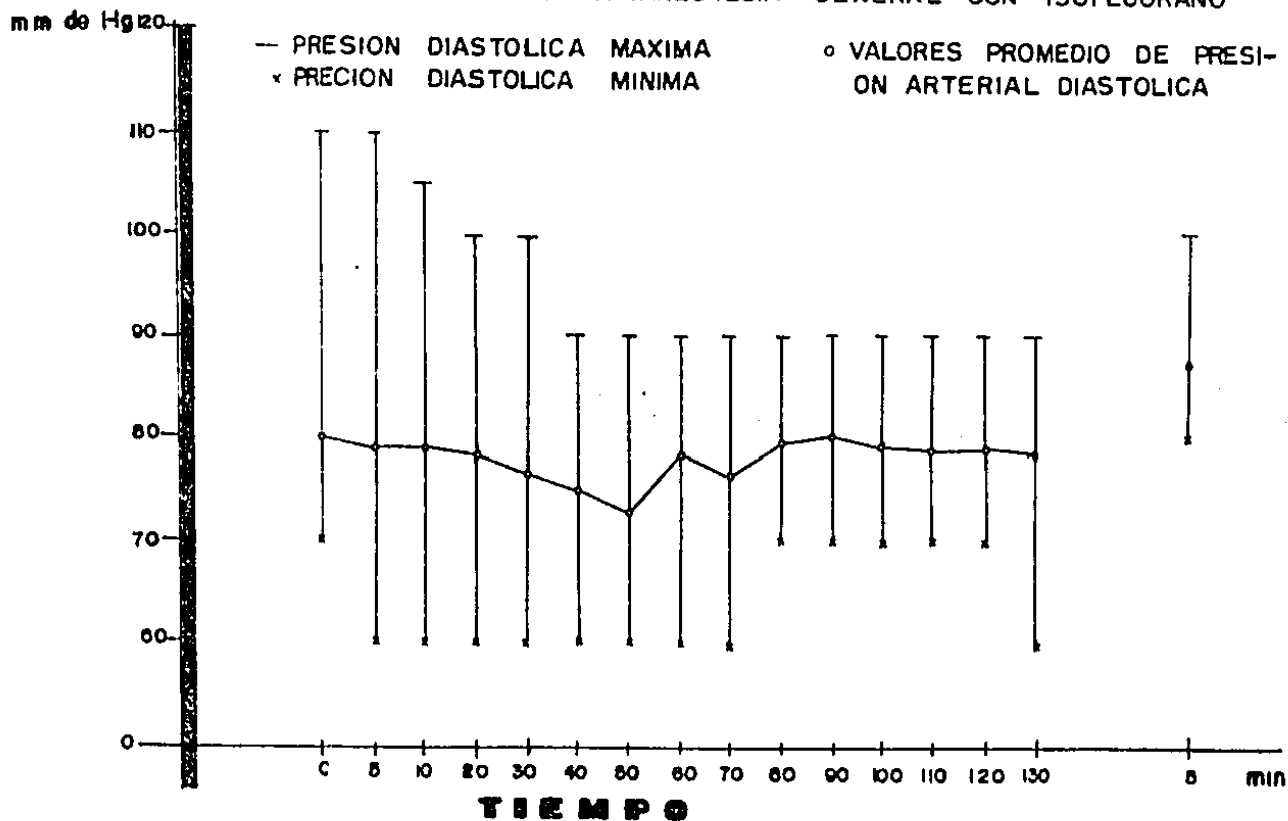
TOTAL DE PACIENTES SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS
QUIRURGICOS Y SU PORCENTAJE

CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN LOS
PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL CON
ISOFLUORANO

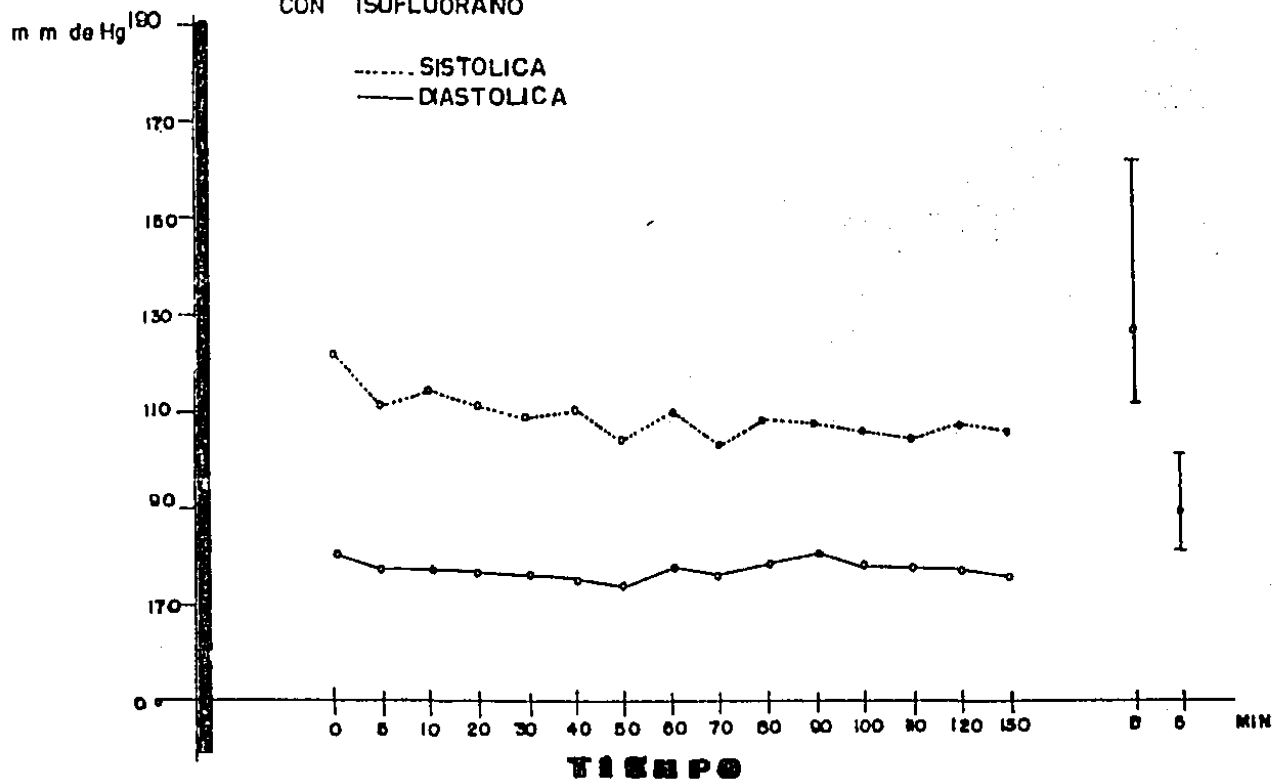
mm de Hg



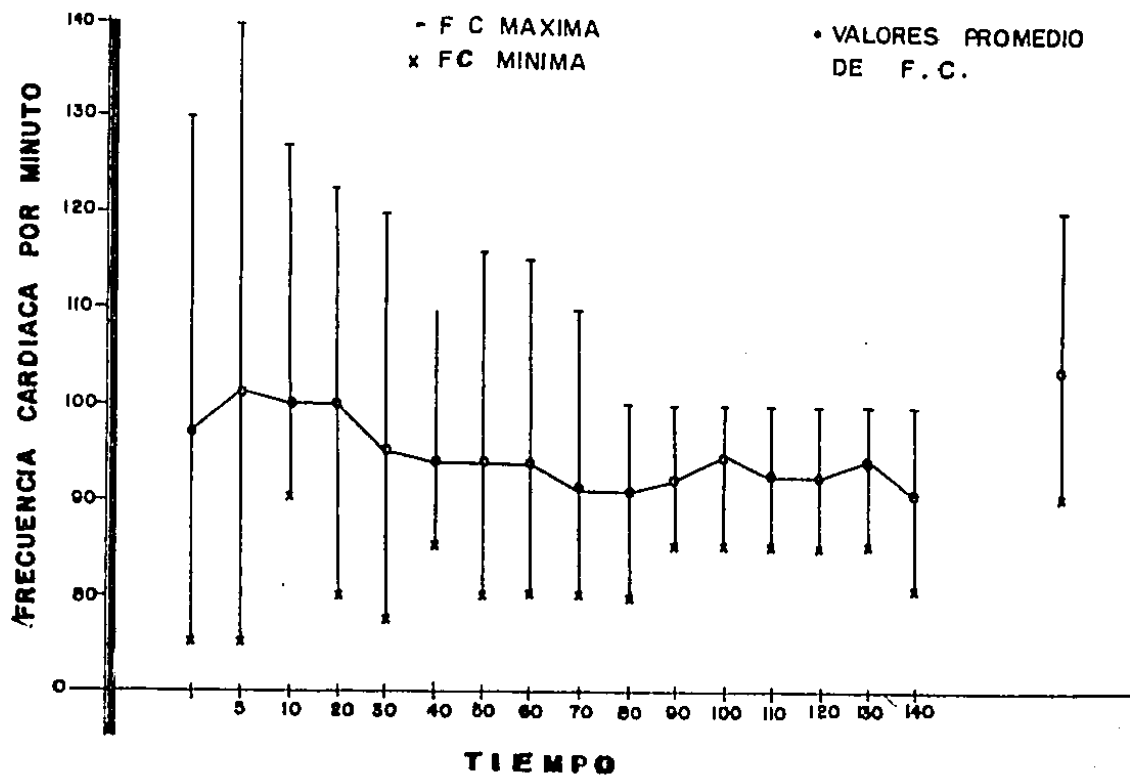
**CAMBIOS DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA EN LOS
PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL CON ISOFLUORANO**

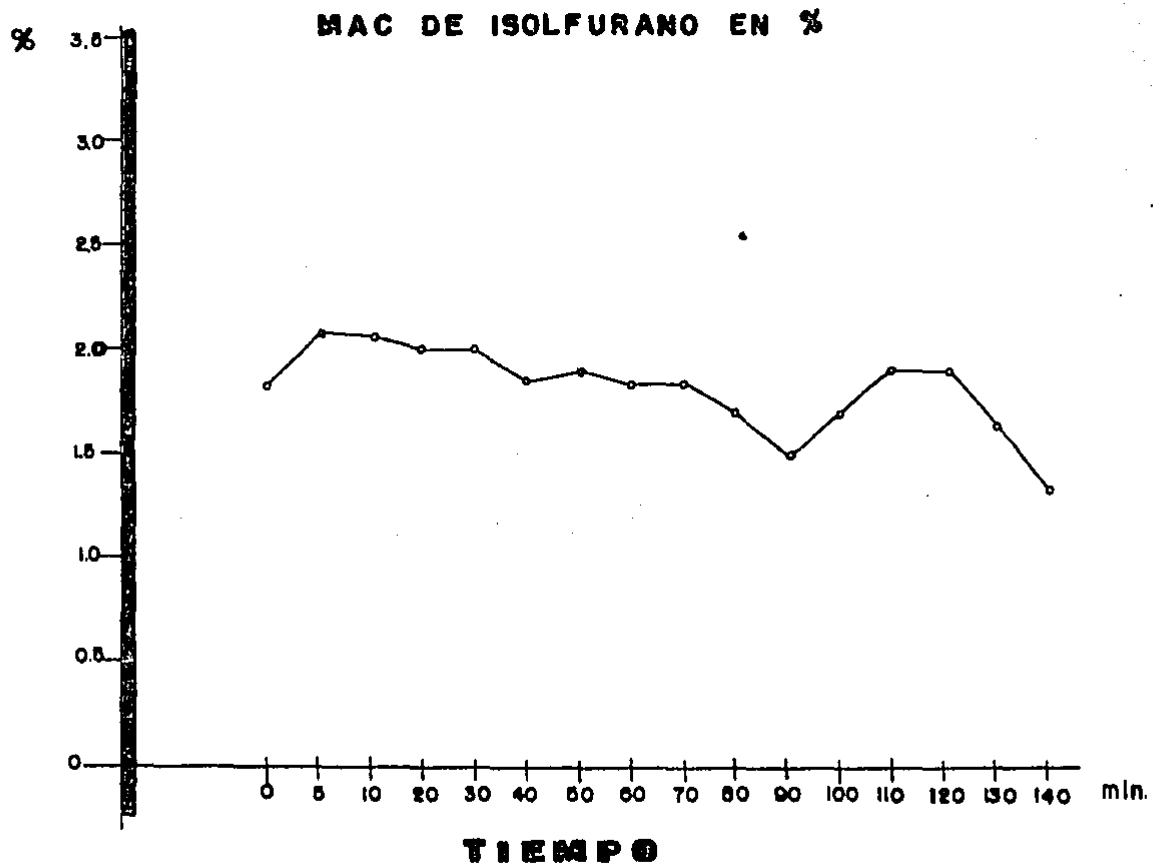


VALORES PROMEDIO DE PRECION ARTERIAL
 EN .PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL
 CON ISOFLUORANO

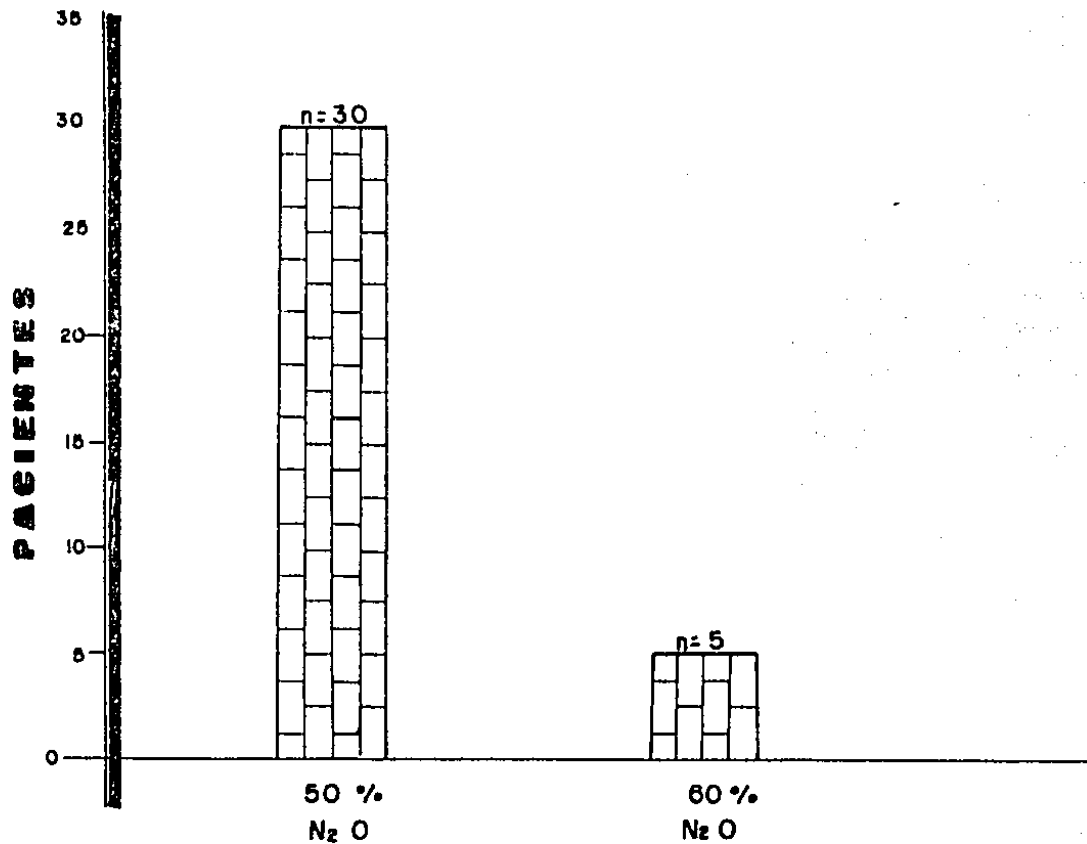


FRECUENCIA CARDIACA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL CON ISOFLUORANO

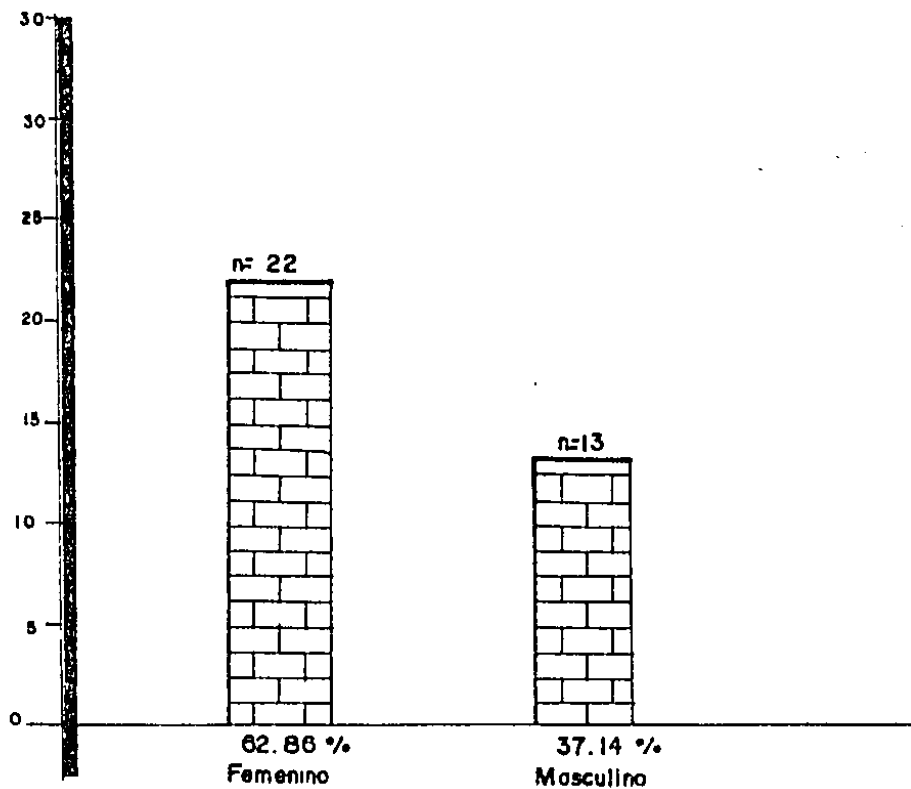




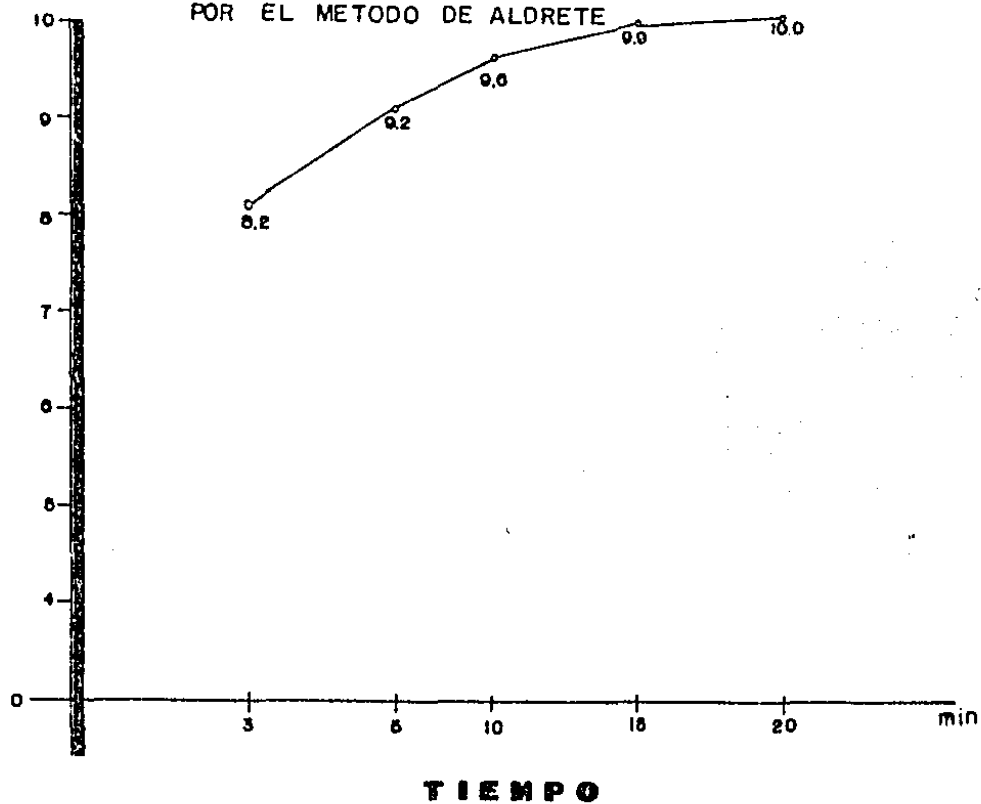
MAC DE OXIDO NITROSO (N₂O %)



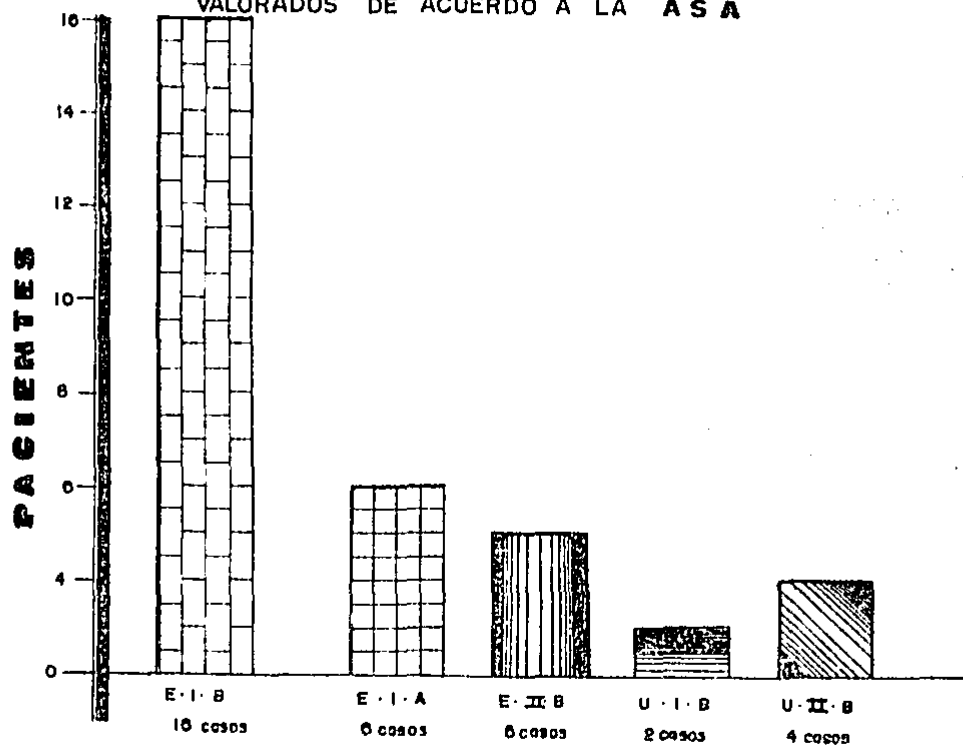
DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL POR ISOFLUORANO



RECUPERACION DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A
ANESTESIA GENERAL CON ISOFLUORANO VALORADOS
POR EL METODO DE ALDRETE



RIESGO ANESTESICO QUIRURGICO DE LOS PACIENTES
SOMETIDOS A ANESTESIA POR ISOFLUORANO
VALORADOS DE ACUERDO A LA ASA



VIII. CONCLUSIONES.

La Anestesia General Inhalatoria con isofluorano aplicada a los 35 pacientes (de este estudio) sometidos a procedimientos quirúrgicos, con ASA: I y II, con peso y talla en promedio de: 66.67 Kgs. a 1.59 Mts. respectivamente, sin ninguna terapéutica agregada, solamente balanceada con óxido nitroso, proporcionó un margen de seguridad cardiovascular mejor que con los halogenados existentes, por la menor depresión del miocardio y por causar menos sensibilización del mismo en presencia de catecolaminas elevadas, solamente cuando la concentración oscila por arriba de 6.7 ug/Kg. en contraste a 2.1 ug/Kg para halotano, se desencadenan arritmias. No desencadena crisis epiléptiformes como enflurano, por la disminución del voltaje electroencefalográfico a 2 MAC (Silencio Electroencefalográfico).

Otra ventaja ofrecida es la baja biotransformación hepática del 0.2% y los metabolitos formados alcanzan tan bajas concentraciones plasmáticas, que son incapaces de producir daño celular, por ende, no causa hepatotoxicidad, o nefrotoxicidad, por lo cual se puede emplear con margen de seguridad en nefropatías, tomando las precauciones debidas para cada caso.

Sabemos que no existe el fármaco ideal, por lo tanto, también presenta desventajas (puesto que no es la excepción).

Requiere de la asociación de algún analgésico ya que la-

potencia analgésica no es suficiente para llevar a un buen nivel anestésico a concentraciones bajas (Aunque no se usaron concentraciones elevadas, por no contar con la suficiente experiencia para ello, respecto al manejo de Isoflurano). En los reportes existentes (La mayoría) se asocia a óxido nitroso al 60 o 70%. Nosotros lo utilizamos en un 50% en el 85.6% de los casos y 14.4% se usó al 60% con MAC de 2 y 2.5% del gas.

Es irritante para las mucosas y se reportan casos de laringospasmo a la extubación, no siendo el caso para nuestros pacientes.

Sin embargo se realizó dos procedimientos fuera del estudio balanceando la anestesia con Fentanyl, se observó, que los pacientes entran a plano más rápidamente, requiriendo para su mantenimiento menor concentración del gas, y por lo tanto consumiendo menor cantidad del anestésico volátil. A cada paciente se le administró de inicio 50 y 100 Mcg. Dosis única con MAC de 2% de inicio, disminuyendo a 1 MAC, el procedimiento en uno de los casos duró 2 horas y el otro 55 min. En ambos se realizó la inducción con atracurium 500 Mcg/K. y Etomidato; 300 Mcg/K. No presentaron alteraciones a la inducción, transanestésico o a la extubación.

Un caso pediátrico en un niño de 1 año 3 meses de edad, el cual fué inducido con isoflurano y mascarilla, a la laringoscopia presentó sialorrea importante y laringospasmo, siendo necesario el uso de succinilcolina para vencerlo y reanudar la intubación.

IX. RESUMEN.

Se realizó un estudio de 35 pacientes de ambos sexos, - con ASA: I y II, peso y talla variables, siendo en promedio de 66.67 Kg. y 1.59 mts. respectivamente, con duración en - promedio de 1 hora 21 minutos, tiempo de inducción promedio de 3.45 min. y 35.1 ml. equivaliendo a un costo aproximado - en promedio de 35.000 pesos por procedimientos.

Todos los pacientes se premedicaron 30 min. antes de la inducción con diazepam: 10 Mcg/K y 100 Mcg/K de atropina. La inducción se realizó con Atracurium: 500 Mcg/K y Etomidato: - 300 Mcg/K manteniéndose con Isoflurano del 2 a 2.5% y óxido nitroso en un 85.6% al 50% y 14.4% al 60%. Ningún paciente - presentó alteraciones del ritmo (Todos mantuvieron una estabilidad cardiovascular durante todo el procedimiento constante). Como se puede observar en el valor promedio de la Presión Arterial sistémica y frecuencia cardiaca en las gráficas correspondientes.

Solamente el 2.8% de los pacientes (1 paciente) presentó tos por accesos a la extubación, sin causar laringoespasma. - El 5.6 manifestó rash cutáneo a la inducción, probablemente por el atracurium que puede liberar mediadores químicos (Histamina). El 5.6% (2 Pacientes) presentaron excitación moderada a la emersión y uno presentó fasciculaciones leves, cediendo aproximadamente de 3 a 5 minutos, probablemente debidas a alteraciones electrolíticas (?), recuperándose total -

mente y obteniendo aldrete de 10 a los 15 minutos.

La emersión: Todos los pacientes obtuvieron en promedio un Aldrete de 8.2 a los 3 min. ascendiendo paulatinamente hasta llegar al 100% de los 20 minutos. Y los signos vitales llegaron a los valores basales o por arriba de ellos a los 5 minutos, en el 100% de los casos, como se puede observar en las gráficas correspondientes.

Relativo al consumo del medicamento anestésico volátil, fue variable, respecto a consumo/tiempo de duración, siendo desde 60 ml. en una hora, hasta la misma cantidad en 3 horas quizá por incremento de la temperatura, o debido a la inducción enzimática, o simplemente a la idiosincrasia del paciente (?).

En teoría sabemos que un procedimiento con duración de una hora a un flujo de 5 lit/Min. se consumirían 35 ML. del Isoflurano si el flujo se mantiene constante.

B I B L I O G R A F I A

1. J. Antonio Aldrete.
2. Collins, 2a. ed.
3. W.J. Levy
Clinical Anesthesia with isofluorane: A review of the -
multicenter study.
Br. J. Anesth. 56, 101-112; 1984.
4. Goodman y Guillman, 7a. Ed.
5. E.I. EGER II.
The pharmacology of isofluorane.
Br. J. Anesthesiology, 56, 71 - 95; 1984.
6. Eger El III:
Isofluorane: A review.
Anesthesiology 55: 559 - 576, 1981, y Anesth-Analg. 58: -
322-323, 1979.
7. Forrest JB, Buffington C. Cahalam MK, et al.
A multi center clinical evaluation of isofluorane.
Can Anesthesiology Soc. J. 29 Suppli: S I - S 59, 1982.
8. Steffy EP Welliner J. Howlland D.
Accuracy of isofluorane delivery by halotane specific
vaporizers.
Am j. Vet Res. 44: 1072-78; 1983 y Anesthesiology 53: S.
19, 1980.
9. Makala VH; Kapur PA
Amrionone and verapamil-propranolol induce cardiac depre-
sion during isofluorane anesthesia in dogs.
Anesthesiology Jun; 66: (6), 792-798, 1987.
10. Coetzee A Fourie P, Badenhorst E.
Effect of halotane and enflurane and isofluorano en the
enystolic pressure - legth relationship.
Can J. Anesth Jul 34: (4), 351-7; 1987.
11. Rodrigo MR; Moles TM; Lee PJ
A comparison of the incidence and nature of cardiac -
distritlmias occurring during enflurane and isofluorane -
anesthesia for dental surgery.
12. Cobertt TH:
Cancer and congenital anomalies with anesthetics.
Ann NY Acad Sci 271: 58 - 66, 1976.

ESTA TESIS
SALIR DE LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

13. Beden JM, Kelly M, Wharton RS, et all.
Mutagenicity of halogenated anesthetics.
Anesthesiology 46: 346 - 350, 1977.
14. Vaughan RW, Sipes IG, Brown BR Jr;
The effects of age on the solubility of volatile anesthetics in blood.
Anesthesiology, Life Sci 23: 2447 - 2462, 1978.
15. Correlation of regional cerebral blood flow and metabolism with EEG Changes during isofluorane anesthesia following carotid endarterectomy: critical rCBF.
Anesthesiology Mar. 66 (3) 344 - 349, 1987.
16. Madesn JB; Cold GB; Hansen ES; Bardrum B.
The effects of isofluorane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumors.
Anesthesiology Mar. 66 (3), 322 - 336, 1987.
17. Pathak KS, Amadio M; Kalamchi, Scoles PV; Shafer JW, -
Effects of halotane, enflurane and isofluorane on somatosensory evoked potentials during oxide nitrous anesthesia. Anesthesiology Jun. 66 (6): 792-797, 1987.
18. Lerman J; Willis MM, Gregory GA, Eger El II:
The effects of age on the solubility of volatile anesthetic in blood.
Anesthesiology 59: A 300; 1983.
19. Artru AA:
A comparison of the effects of isofluorane, enflurane, halotane, and fentanyl on cerebral blood volume and ICP.
Anesthesiology 57: A 374, 1982.
20. Carlson AJ; Bindslev L; Hendentierna G.
Hypoxia induced pulmonary vasoconstriction in the human lung, the effects of isofluorane anesthesia.
Anesthesiology Mar: 66 (3), 312 - 316, 1987.
21. Newberg LA; Milde JH; Michenfelder JD.
Cerebral protection metabolic effects of isofluorane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity.
Anesthesiology 59: 23 - 28, 1983.
22. Newberg LA, Michanferdr JD:
Cerebral protection by isofluorane during hypoxemia or ischemia.
Anesthesiology 59: 23 - 28; 1983.
23. AdamsRW, Cuchiara RF; Grenert GA, et all:
Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients.
Anesthesiology 57: 97 - 99; 1981.

24. Artru AA:
Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in, the effects of isoflurane, enflurane, halotane and fentanyl on cerebral blood volume and ICP.
Anesthesiology 57: A 374, 1982.
25. Samuel M. Parns MD; James M Feld MD; Williams II. Chum -
berlain MD:
Status Asmaticus treated with isoflurane and enflurane.
Anesth-Analg. 66: 193 - 195; 1987.
26. Lam AM, Clement JL, Chung DC, Knill RL:
Respiratory effects of nitrous oxide during enflurane -
anesthesia in humans.
Anesthesiology 56: 298 - 303, 1982.
27. Murat I; Saint-Maurice JP; Beydon L; MacGee K:
Respiratory effects of nitrous oxide during isoflurane-
anesthesia in children.
Br J Anesthesiology Oct. 58, (10), 1122 - 1129; 1986.
28. Atlee JL III, Flaherty MP:
Halotane, isoflurane, enflurane and A-V conduction: -
Awake vs anesthesia.
Anesthesiology 57 (S-3A): A 15, 1982.
29. Stelting RK; Blitt CD; Choen PJ; Maring RG:
Hepatic dysfunction after isoflurane anesthesia.
Anesth - Analg. Feb. 66 (2) 147 - 153 - 1987.
30. Eger EI II: Isoflurane:
Seminaris in anesthesia 1: 1 - 13, 1982.
31. Eger EI II, with AE, Brown CL, et all.
A test on the craneogenicity of enflurane, isoflurane,
halotane, metoxiflurane, and anitrous oxide in mice.
Anesth - Analg 57: 678 - 694, 1978.
32. Makawa T, Tommasino C. Shapiro HM, Keifer J:
Local cerebral flow during isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 59: A 308, 1983.
33. Camplin TV, Flinn RM:
Isoflurane: Icsuse to induce hipotension in neurosurgical
patients.
Eur J Anesthesiology Sept. 3 (5): 395 - 401; 1986.
34. Schetini A Mahig J:
Comparative intracranel dynamic responses in dogs to three
halogenated anesthetics.
Annual Meeting of Marican Society of Anesthesiology 123-128
1983.